BEITRÄGE

ZUR

CHEMISCHEN PHYSIOLOGIE

UND

PATHOLOGIE

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE BIOCHEMIE

UNTER

MITWIRKUNG VON FACHGENOSSEN HERAUSGEGEBEN

VON

FRANZ HOFMEISTER

O. PROFESSOR DER PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE AN DER UNIVERSITÄT STRASSBURG

DRITTER BAND

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN

1903

XXV.

Zur Frage der spezifischen Wirkung der intracellulären Fermente.

Von Dr. **Martin Jacoby**,

Privatdozent und Assistent am pharmakologischen Institut.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.)

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, daſs auſser den von Salkowski entdeckten eiweiſsspaltenden Fermenten der Leber und der Muskeln sich ähnliche Fermente auch in zahlreichen anderen Organen finden. Bisher ist nichts darüber bekannt, ob diese Fermente in dem Sinne spezifisch sind, daſs sie die Eiweiſskörper der anderen Organe nicht spalten können. Diese Frage bildet den Gegenstand vorliegender Arbeit.

Methode.

Der Plan der Versuchsanordnung ging dahin, festzustellen, ob Lebersaft die Spaltung der stickstoffhaltigen Substanzen des Lungengewebes zu beeinflussen vermag. In einer Versuchsreihe wurde festgestellt, wieviel nicht aussalzbare Produkte gebildet wurden, in einer zweiten wurde die Quantität des nicht koagulablen Stickstoffs bestimmt.

Für die einzelnen Versuche wurden immer ein oder zwei Hunde durch Verbluten getötet, die Organe sofort zerhackt. Der Leberbrei wurde mit destilliertem Wasser oder 0,9 proz. Kochsalzlösung unter Toluolzusatz so versetzt, daſs auf 100 g Leber 100 ccm Flüssigkeit genommen wurden. Dann wurde durchgerührt und nach kurzer Zeit filtriert. Man erhält so einen dünnen Lebersaft, der neben anderen Substanzen Eiweiſskörper und Fermente, darunter auch das Lebereiweiſs spaltende Ferment enthält.

Vom Lungenbrei wurden Portionen (in den einzelnen Versuchen von 10 bis 100 g schwankend) abgewogen. Zu jeder Portion wurde

die gleiche Menge Kochsalzlösung und Toluol zugefügt, bei einem Teil der Proben wurden einige Kubikzentimeter der Kochsalzlösung (in den einzelnen Versuchen schwankte das zwischen 10 und 25 ccm) durch Lebersaft ersetzt.

Von dem Lebersaft wurde aufserdem eine Reihe entsprechender Proben besonders abgemessen.

Alles kam dann auf 24 — 48 Stunden in den Brutschrank bei 37⁰. Dann wurden die Proben ohne Lebersaft mit den besonders digerierten Lebersaftproben vereinigt, einige Lebersaftproben auch besonders verarbeitet.

In einem Teil der Versuche wurde nun mit Hülfe von gesättigter Lösung von stickstofffreiem Zinksulfat und Zufügung des Salzes in Substanz Sättigung mit Zinksulfat hergestellt, dann so viel stickstofffreie Schwefelsäure zugesetzt, dafs die Konzentration etwa 0,4 Proz. betrug. Nach einigen Stunden wurde filtriert; die Niederschläge wurden mit gesättigter Zinksulfatlösung, der Schwefelsäure zugefügt war, ausgewaschen und grofse Anteile der gemessenen Filtrate auf einmal zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwandt. Vertreibt man das Wasser auf dem Wasserbade und Sandbade und zersetzt in Jenenser Kolben, so macht der grofse Salzgehalt keine Schwierigkeiten.

Bei den Koagulationsversuchen wurden besonders gute Resultate erzielt, wenn die saure Reaktion nach dem von J. Schütz*) angewandten Verfahren durch Mononatriumphosphat hergestellt wurde.

Resultate.

Die Resultate der beiden Versuchsreihen fielen in jeder Gruppe immer gleichartig aus — auch in mehreren in der Tabelle nicht aufgeführten Versuchen. Hier habe ich die Versuche wiedergegeben, bei denen die Kontrollproben am zahlreichsten sind und besonders gut übereinstimmen.

Lungenmenge pro Portion	Lungenbrei und Lebersaft		Differenz	
	Nach der Autolyse vereinigt	Vor der Autolyse vereinigt		
20 g	0,255 g	0,289 g	+ 34 mg	Aussalzung
50 „	0,584 „	0,658 „	+ 74 „	
10 „	0,069 „	0,113 „	+ 44 „	
10 „	0,071 „	0,073 „	+ 2 „	Koagulation
15 „	0,104 „	0,103 „	— 1 „	

Zusatz von Lebersaft vermehrt also nicht den nicht koagulablen Stickstoff bei der Spaltung des Lungengewebes, wohl aber den

*) J. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 5.

nicht aussalzbaren Stickstoff. Es wird also infolge Einwirkung des Lebersaftes nicht mehr Eiweiſs gespalten, wohl aber die Quantität der niederen Spaltungsprodukte vermehrt, also mehr Albumose weiter gespalten als in der normalen Lungenautolyse.

Nun habe ich früher*) in Übereinstimmung mit Salkowskis Beobachtungen bei der Leberautolyse Albumosen nur in Spuren gefunden. Ehe man also den analytischen Werten Gewicht beilegen konnte, war besonders festzustellen, ob bei der Lungenautolyse im Gegensatz zu dem Verhalten bei der Leberverdauung in der That viel Albumosen auftreten. Das war schon deshalb wahrscheinlich, weil F. Müller**) bei der Autolyse der pneumonischen Menschenlunge Deuteroalbumosen nachgewiesen hat. In der That konnte ich mich in besonderen Versuchen von dem Auftreten reichlicher Mengen von Albumosen bei der Autolyse der Hundelunge überzeugen.

Koaguliert man Hundelungenbrei nach 24 stündiger Autolyse in Gegenwart von Mononatriumphosphat, entfernt zur Sicherheit etwa noch vorhandene Eiweiſskörper durch $^1/_3$-Sättigung mit Zinksulfat und sättigt das Filtrat mit Zinksulfat in Gegenwart von Schwefelsäure, so erhält man reichliche Niederschläge, deren Lösung schon in kleinsten Proben intensive Biuretreaktion geben. — Läſst man auf Lungenalbumosen, die man durch Koagulation der Eiweiſskörper fermentfrei erhalten hat, Lebersaft einwirken, so nehmen in 36 stündiger Verdauung zwar die Albumosen stark ab, verschwinden aber keineswegs vollständig.

Leber- und Lungenautolyse unterscheiden sich also zunächst dadurch, daſs bei der Lungenautolyse jedenfalls quantitativ weit mehr Albumosen nachweisbar sind als bei der Leberautolyse. Die fermentative Eiweiſsspaltung in beiden Organen erweist sich insofern als spezifisch, als das Leberferment die Lungeneiweiſskörper nicht zu spalten vermag***). Das ist nicht befremdend, da die verschiedenen Organe nicht völlig übereinstimmende Eiweiſssubstanzen besitzen und viele Fermente nur auf ganz bestimmte chemische Strukturen eingestellt sind. Auch mit physiologischen Vorstellungen harmo-

*) Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 1900.

**) Verhandl. d. naturforsch. Gesellsch. in Basel 1901 und Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin 1902.

***) Eine noch experimentell zu prüfende Möglichkeit bestände darin, daſs beide Fermente zwar in ihrer Fermentwirkung gleich sind, aber verschiedene Antikörper besitzen und in der Lunge ein Antihepatolysin vorhanden ist. Denn durch Morgenroth ist festgestellt, daſs zwei Labfermente verschiedener Herkunft auf Milcheiweiſs ganz gleich wirken können und doch ganz verschiedene Antikörper besitzen.

nieren unsere Beobachtungen, ganz besonders, wenn man die zur Zeit besser als früher gestützte Annahme synthetischer Funktionen der spaltenden Fermente zuläfst. Denn wir verstehen dann, dafs mit Hülfe der spezifischen Organfermente aus dem Material, welches den Organen zufliefst, die spezifischen Organeiweifskörper aufgebaut werden.

Ferner wird im normalen Stoffwechsel weder Leberferment zur Lunge noch Lungeneiweifs zur Leber gelangen, eine Spaltung des Lungeneiweifses durch Leberferment wäre also ohne leicht ersichtliche physiologische Bedeutung.

Auch die Zunahme der Spaltung der Lungenalbumosen durch Lebersaft hat nichts Befremdendes an sich. Diese Zunahme kann bedingt sein durch Aktivierung von Zymogenen albumosenspaltender Lungenfermente oder durch direkte Leberfermenteinwirkung. Für die zweite Annahme sprechen einige chemische und physiologische Gesichtspunkte. Zunächst weist der Verlauf der Leberautolyse darauf hin, dafs es ein Leberferment giebt, welches intensiv Albumosen spaltet, ein Ferment, das in gewisse Analogie mit Cohnheims Erepsin zu stellen ist, wobei wir es unerörtert lassen können, ob dieses albumosenspaltende Leberferment mit dem, das die Eiweifskörper der Leber spaltet, etwas Gemeinsames hat oder nicht. Ferner ist es wahrscheinlich, dafs Lungenalbumosen zur Leber gelangen können, da Embden und Knoop*) unabhängig von der Darmresorption Albumosen im Blut nachgewiesen haben, wir also vermuten dürfen, dafs Albumosen, die im Stoffwechsel der Organe entstehen, wandern und überall im Organismus verwertet werden können. Die chemische Konstitution der Albumosen, die sich aus den einzelnen Organeiweifskörpern abspalten, ist zwar noch nicht bekannt, wohl aber ist sicher, dafs die einfacheren Bausteine der Eiweifskörper sich mehr untereinander gleichen als die komplizierten Eiweifskörper selbst. Wir können also bei Albumosen, die aus verschiedenen Eiweifskörpern stammen, eher die gleiche chemische Struktur erwarten als bei den Eiweifssubstanzen selbst. Also auch von dieser Seite aus betrachtet, ist es verständlich, dafs Leberfermente auf Lungenalbumosen einwirken.

Neben den spezifischen auf die komplizierten Eiweifssubstanzen der Organe eingestellten autolytischen Prozessen (Vorgängen erster Ordnung) können wir als solche zweiter Ordnung heterolytische Prozesse unterscheiden. In diese Gruppe

*) Diese Beiträge 3, 1902.

würde die von mir beobachtete Einwirkung von Leberferment auf Lungenalbumosen einzureihen sein. Unter Heterolyse wäre dabei die Einwirkung der Fermente eines Organs auf Material, das einem anderen Organ entstammt, zu verstehen. Dafs diese Verhältnisse die Organfermente scharf von den physiologisch ganz anderen Zwecken dienenden Darmfermenten unterscheiden, folgt ohne weiteres. Hier sei aber noch besonders hervorgehoben, dafs keineswegs alle eiweifsspaltenden Organfermente nur autolytisch sein müssen; vielmehr mufs von Fall zu Fall entschieden werden, ob sich Heterolyse nachweisen läfst. Eine namentlich für die Pathologie bemerkenswerte Heterolyse ist wohl die neuerdings von F. Müller*) beobachtete Einwirkung von Leukocyten auf Lungengewebe. Da man zumeist die weifsen Blutkörperchen als Lastträger für Substanzen ansieht, deren Heimat in den verschiedensten Körperbezirken zu suchen ist, so läfst F. Müllers Beobachtung erwarten, dafs noch andere pneumolytische Organfermente, die auf die Eiweifskörper der Lunge direkt einwirken, im Organismus sich finden werden.

Zum Schlufs sei noch kurz darauf hingewiesen, dafs gewisse Analogieen, die sich wohl allmählich auf experimentellem Wege zu bestimmten Beziehungen verdichten könnten, zwischen dem hier wiedergegebenen Verhalten der Organfermente und dem der „Komplemente“ bestehen. Die Komplemente sind normale Bestandteile des Organismus, sie sind in ihrer Wirkungsweise untereinander sehr ähnlich, und doch giebt es eine grofse Zahl streng spezifischer Komplemente neben solchen, die weniger spezifisch sind. Ob im übrigen die Komplemente, wie zuerst Buchner angenommen hat, proteolytische, aus den Organzellen stammende Fermente sind, ist eine sehr komplizierte, noch keineswegs geklärte Frage, die wir hier nicht erörtern können.

*) Kongrefs f. innere Med. 1902.

Heidelberg, Ende November 1902.

BEITRÄGE

ZUR

CHEMISCHEN PHYSIOLOGIE

UND

PATHOLOGIE

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE BIOCHEMIE

UNTER

MITWIRKUNG VON FACHGENOSSEN HERAUSGEGEBEN

VON

FRANZ HOFMEISTER

O. PROFESSOR DER PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE AN DER UNIVERSITÄT STRASSBURG

DRITTER BAND

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN

1903